

XP-002509711

WPI / Thomson

AN - 2004-025952 [03]

AP - JP20010348549 20011114

CPY - NOEV-N

DC - B02 D21

DW - 200403

IC - A61K31/7048; A61K7/00; A61K7/48; A61P17/16; C07H15/26

IN - MASAKI H; OKANO Y; TORII K

LNKA - 2005-149080

MC - B06-A01 B14-L01 B14-N17 B14-R01 D08-B09A1 D08-B09A3

PA - (NOEV-N) NOEVIR KK

PN - JP2003146886 A 20030521 DW200403

PR - JP20010348549 20011114

XIC - A61K-031/7048; A61K-007/00; A61K-007/48; A61P-017/16; C07H-015/26;  
A61K-031/7042; A61K-008/00; A61K-008/96; A61P-017/00; A61Q-019/00;  
C07H-015/00

AB - NOVELTY :

A filaggrin synthesis promoter (I) comprises liquiritin as the active ingredient.

- DETAILED DESCRIPTION :

INDEPENDENT CLAIMS are also included for:

(1) a keratin layer moisturizing agent, which contains liquiritin as active ingredient;

(2) a keratin layer softening agent, which contains liquiritin as active ingredient; and

(3) an agent for improving free amino acid in keratin layer, which contains liquiritin as active ingredient.

- ACTIVITY :

Dermatological; Antiinflammatory.

No biological data given.

- MECHANISM OF ACTION :

Filaggrin Agonist (claimed).

Normal human epidermal cells ( $2.0 \times 10^{4-4}$  cells/well) inoculated in 96 wells micro plate were cultured in a culture medium for 24 hours at 37 [deg]C. After culturing 24 hours 0.02 mg/ml of liquiritin was added and cultivated for 24 hours, fewer than 5% carbon dioxide atmosphere. The culture was further continued for 6 days with intermediate addition of tris-hydrochloric acid buffer and mercapto ethanol. The cells were then ultra-sonicated and protein content was assayed by dye binding method by using color-developing pigment. The filaggrin production was assayed by enzyme antibody method using dot-blot method. A control was performed without addition of liquiritin. The filaggrin production amount by the test and control were 113 and 100, respectively. The results concluded that 0.02 mg/ml of liquiritin showed excellent filaggrin production promoting effect, than the control.

- USE :

(I) Is used as a moisturizing, softening and free amino acid increasing agent for skin (claimed), and for preventing and treating dermatological diseases such as xeroderma, dryness, wrinkles, roughness and atopic dermatitis of skin.

- ADVANTAGE :

The filaggrin synthesis promoter (I), moisturizing agent and softening agent-containing liquiritin effectively improves moisturizing property of applied skin without causing skin irritations.

- EXAMPLE :

Cetanol (in weight%) (1.0), beeswax (0.5), Vaseline (RTM) (2.0), squalane (6.0), dimethyl polysiloxane (2.0), polyoxyethylene (20) sorbitan monostearin acid ester (1.0) and glyceryl monostearic acid ester (1.0) were heated dissolved at 75 [deg]C to obtain an oil phase. Glycerol (4.0), 1,3-butylene glycol (4.0) and para hydroxybenzoic acid methyl (0.1) were heat-dissolved in purified water (53.35) at 35 [deg]C, to obtain an aqueous phase. The oil phase was emulsified with the aqueous phase. The prepared emulsion was then mixed with 1% aqueous xanthan gum solution (20.0), cooled to 40 [deg]C and finally blended with ethanol (5.0) and liquiritin (0.05), to obtain an emulsion. The prepared emulsion when evaluated had excellent moisturizing effect, percutaneous transpiration amount, and elasticity and also prevented skin irritations during application.

ICAI- A61K31/7048; A61K8/00; A61K8/96; A61P17/16; A61Q19/00; C07H15/26

ICCI- A61K31/7042; A61K8/00; A61K8/96; A61P17/00; A61Q19/00; C07H15/00

INW - MASAKI H; OKANO Y; TORII K

IW - SYNTHESIS PROMOTE USEFUL MOISTURISE SOFTEN AGENT PREVENT TREAT DERMATOLOGY DISEASE COMPRISE LIQUIRITIN ACTIVE INGREDIENT

IWW - SYNTHESIS PROMOTE USEFUL MOISTURISE SOFTEN AGENT PREVENT TREAT DERMATOLOGY DISEASE COMPRISE LIQUIRITIN ACTIVE INGREDIENT

NC - 1

NPN - 1

OPD - 2001-11-14

PAW - (NOEV-N) NOEVIR KK

PD - 2003-05-21

TI - Filaggrin synthesis promoter useful as e.g. moisturizing, softening agent for preventing and treating dermatological diseases, comprises liquiritin as active ingredient

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-146886

(P2003-146886A)

(43)公開日 平成15年5月21日 (2003.5.21)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

A 61 K 31/7048

7/00

7/48

A 61 P 17/16

C 07 H 15/26

識別記号

F I

A 61 K 31/7048

7/00

7/48

A 61 P 17/16

C 07 H 15/26

テーマコード(参考)

4 C 0 5 7

K 4 C 0 8 3

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数4 OL (全 8 頁)

(21)出願番号

特願2001-348549(P2001-348549)

(22)出願日

平成13年11月14日 (2001.11.14)

特許法第30条第1項適用申請有り 2001年5月15日 日本香粧品科学会発行の「日本香粧品科学会21世紀記念大会 講演要旨」に発表

(71)出願人 000135324

株式会社ノエビア

兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地  
の1

(72)発明者 烏居 宏右

兵庫県神戸市中央区港島中町6-13-1  
株式会社ノエビア神戸研究所内

(72)発明者 岡野 由利

兵庫県神戸市中央区港島中町6-13-1  
株式会社ノエビア神戸研究所内

(74)代理人 594044059

小川 篤子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 フィラグリン合成促進剤、及び角質層保湿機能改善剤、角質層柔軟化剤、角質層遊離アミノ酸増加剤

(57)【要約】

【課題】 安全かつ容易にフィラグリン合成促進作用を発揮することができる物質を見いだし、これを有効成分として含有するフィラグリン合成促進剤、及びフィラグリン合成促進作用を通じて角質層の遊離アミノ酸量を増加することができ、角質層の保湿機能を本質的に改善することができる、角質層保湿機能改善剤、角質層柔軟化剤、角質層遊離アミノ酸増加剤を提供する。

【解決手段】 リクイリチンを有効成分とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 リクイリチンを有効成分とする、フィラグリン合成促進剤。

【請求項2】 リクイリチンを有効成分とする角質層保湿機能改善剤。

【請求項3】 リクイリチンを有効成分とする角質層柔軟化剤。

【請求項4】 リクイリチンを有効成分とする角質層遊離アミノ酸増加剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、表皮角質層の保湿成分の前駆物質である、フラグリンの合成を促進し、角質層の水分環境を改善することで乾燥肌、しわ、肌荒れ、アトピー性皮膚炎の改善、及び予防が期待される、フィラグリン合成促進剤、及び角質層保湿機能改善剤、角質層柔軟化剤、角質層遊離アミノ酸増加剤に関する。

【0002】

【従来の技術】皮膚の最外層に存在する角質層は外界からの刺激（紫外線、乾燥等）に対する防御壁として機能している。例えば、外環境の乾燥から身を守るために、角質層は体内からの水分を放出するのを抑制する作用とその角質層自身の水分を保持する作用を合わせ持つことが知られている。体内からの水分を放出するのを抑制するものとしては角質層の細胞間脂質が、角質層自身の水分を保持する作用を持つものとしては天然保湿因子が知られている。この天然保湿因子はアミノ酸及びその誘導体、ピロリドンカルボン酸、乳酸塩、無機塩、糖類等からなる角質層中に存在する水溶性成分である。これらの天然保湿因子の主要成分はアミノ酸やピロリドンカルボン酸等のアミノ酸代謝物であり、特にアミノ酸には、角質層における水分量と高い相関性が報告され、角質層の水分保持には極めて重要である(Br. J. Dermatol. (1989)121:587-592)。

【0003】しかし、角質層におけるアミノ酸の量は年齢(Br. J. Dermatol. (1989)121:587-592)、肌荒れ状態(Arch. Dermatol. Res. (1992)284:363-367)、アトピー性皮膚炎、花粉症等のアレルギー反応(Br. J. Dermatol. (1998)139:618-621)によって減少し、角質層の水分環境を悪化させることが報告されている。角質層の水分量が低下することにより角質層がかたくなり、亀裂を生じさせ、小皺の原因となったり、外界因子（抗原等）の侵入を容易にし、皮膚炎症反応を誘起することもある。これまで、水分量の減少した角質層を改善するため、油剤や、糖、アミノ酸、乳酸、ピロリドンカルボン酸塩等の天然保湿因子、コラーゲン等の蛋白質、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸等の多糖類、グリセリン、1,3-ブチレングリコールなどの多価アルコールといった保湿剤を外用することで改善が試みられてきた。

【0004】しかしながら、上記のような保湿剤は、角

質層に留まる間は有効であるが、角質層の水分保持機能を本質的に改善する作用までは期待できない。また、洗浄や発汗などによって容易に流されることも問題であった。

【0005】ところで、天然保湿成分の主成分であるアミノ酸は、ケラトヒアリン顆粒に由来するフィラグリンが角質層内で分解によって産生する(J. Invest. Dermatol. (1994)103(5):731-740)。このフィラグリンは、表皮ケラチノサイトにおいてプロフィラグリンとして発現し、直ちにリン酸化し、ケラトヒアリン顆粒に蓄積する。その後脱リン酸、加水分解を経てフィラグリンへと分解され、角質層へと移行し、ケラチンフィラメントの凝集効率を高め、角質細胞の内部構築に関与する(J. Invest. Dermatol. (1994)103(5):731-740)。近年、このフィラグリンが皮膚の水分保持に非常に重要な必要不可欠であること、及び乾燥などの条件によりフィラグリンの合成功能が低下し、角質層におけるアミノ酸量が低下する(Arch. Dermatol. Res. (1996)288:442-446)ことが明らかになった。

【0006】従って、フィラグリンの合成を促進することによって角質層内のアミノ酸量を増大させ、角質層の水分環境を本質的に改善することが可能となる。しかし、安全かつ容易に使用できるフィラグリン合成促進剤はこれまで報告されていない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明においては、安全かつ容易にフィラグリン合成促進作用を発揮することができる物質を見いだし、これを有効成分として含有するフィラグリン合成促進剤、及びフィラグリン合成促進作用を通じて角質層の遊離アミノ酸量を増加することができ、角質層の保湿機能を本質的に改善することができ、角質層保湿機能改善剤、角質層柔軟化剤、角質層遊離アミノ酸増加剤を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するために、種々検討を行ったところ、リクイリチンに安全且つ高いフィラグリン合成促進作用を見いだし、さらにリクイリチンを角質層に適用したところ角質層保湿機能改善作用、角質層柔軟化作用、角質層遊離アミノ酸増加作用を発揮することを見いだし、本発明を完成するに至った。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の実施の形態を説明する。

【0010】本発明のフィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善剤、角質層柔軟化剤、角質層遊離アミノ酸増加剤は、リクイリチンを有効成分とする。リクイリチンは、天然植物中に含まれるフラバノン配糖体の一種である。リクイリチンの作用としては、色素沈着症治療効果(特開平4-82383)、過酸化物生成抑制効果(特開平6-65044)、メイラード反応抑制効果

(特開平7-324025)、活性酸素除去効果(特開2000-327550)、ストレス軽減効果(特開2001-213775)等が知られており、その外用剤への応用(特開平1-63505)や、各種成分との併用(特開平1-83009, 特開平3-275613, 特開平5-331037, 特開平6-48931, 特開平6-48935, 特開平6-48934, 特開平6-128142, 特開平10-182416, 特開2000-229828, 特開2000-256131, 特開2000-327550, 特開2001-181173等)についても開示されている。

【0011】本発明においてリクイリチンは、リクイリチンを含有する植物抽出物をそのまま、若しくは植物抽出物から単離、精製したもの用いても、また合成品を用いてもよい。

【0012】本発明のフィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善剤、角質層柔軟化剤、角質層遊離アミノ酸増加剤は、次のような作用を發揮することができる。

【0013】本発明のフィラグリン合成促進剤は、皮膚におけるフィラグリンの合成を促進することができる。本発明のフィラグリン生成促進剤の作用機序としては、プロフィラグリンの発現量の増加などが考えられる。

【0014】本発明の角質層保湿機能改善剤及び角質層柔軟化剤は、フィラグリン合成促進作用を通じて、フィラグリンによるケラチンフィラメントの凝集を誘導し、これによって角質細胞の内部構造を構築し、角質層の保湿機能を改善し、角質層柔軟化作用を発揮することができる。

【0015】本発明の角質層遊離アミノ酸増加剤は、フィラグリン合成促進作用を通じて、天然保湿因子の主体をなす角質層の遊離アミノ酸量を増加させ、これによって保湿効果を発揮することができる。また、本発明の角質層遊離アミノ酸増加剤は、乾皮症、アトピー性皮膚炎、肌荒れ等角質層の遊離アミノ酸量の低下が原因となって発症する皮膚疾患を予防、改善することができる。

【0016】フィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善・増強剤、及び角質層遊離アミノ酸増加剤へのリクイリチンの配合量は、製剤の種類や目的等によって調整することができるが、好適な配合量は、皮膚外用剤全量に対して、0.00001~1重量%である。

【0017】本発明に係るフィラグリン合成促進剤、及び角質層保湿機能改善剤、角質層柔軟化剤、角質層遊離アミノ酸増加剤は、ローション剤、乳剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、粉末剤、顆粒剤等、種々の剤型で提供することができる。

【0018】なお、本発明に係るフィラグリン合成促進剤、及び角質層保湿機能改善剤、角質層柔軟化剤、角質層遊離アミノ酸増加剤には、リクイリチンの他に、油性成分、界面活性剤、保湿剤、顔料、紫外線吸収剤、抗酸化剤、香料、防菌防黴剤等の一般的な医薬品及び化粧料

用原料や、抗炎症剤等の生理活性成分を含有させることができる。

### 【0019】

【実施例】まず、リクイリチンのフィラグリン合成促進作用を示す。

【0020】評価は、以下の手順により行った。正常ヒト表皮細胞を1ウェル当たり $2.0 \times 10^4$ 個となるように96穴マイクロプレートに播種した。播種培地には、市販のクラボウ社製Humedia-KG2を用いた。37°C、5%炭酸ガスの条件で24時間培養後、リクイリチンを添加した試験培地に交換し、さらに6日間培養した。なお培地は、2日毎に交換した。培養終了後、8M尿素、50mMトリス-塩酸緩衝液、100mM2-メルカプトエタノール(pH 7.5)溶液を添加し、超音波処理で細胞を完全に溶解させた。蛋白量の評価は、発色色素(Coomassie Brilliant Blue G-250)を用いた色素結合法により定量した。またフィラグリン生成量は、ドットプロット法を用いた酵素抗体法にて定量した。すなわち、一定蛋白量の細胞溶解液をバイオドット装置を用いてニトロセルロース膜に吸着させる。フィラグリンを一次抗体として、抗フィラグリンモノクローナル抗体と反応させ、二次抗体として、ホースラディッシュペーオキシダーゼで標識したマウスIgG1モノクローナル抗体と反応させた。3,3'-ジアミノベンジンで発色させた後、クロマトスキヤナ(島津製作所製CP9300PC)を用いて測定することにより、定量した。結果を、リクイリチン無添加の場合のフィラグリン産生量を100とした場合の相対値にて表1に示す。

### 【0021】

#### 【表1】

リクイリチン添加濃度(mg/ml)	フィラグリン産生量
0	100
0.005	101
0.01	111*
0.02	113*
0.04	122**

【0022】角質層保湿機能改善作用を確認するため、角質層水分量の変化をヘアレスマウスを用いて測定した。具体的には、リクイリチン0.02gを、10容量%エタノール水溶液100mLに溶解したもの0.1mLを6週齢のヘアレスマウス(HR-1, 雄)の背部に1日2回(朝夕)、2週間連続塗布した。同時にコントロールとしてリクイリチンを溶解していない10容量%エタノール水溶液を塗布した。またヘアレスマウスは5匹を一群として試験を行った。試料塗布終了24時間後に皮膚水分測定器(SKICON-200, IBS社製)を用いて、試料塗布部位の電気伝導度(μS)を、室温23°C、湿度55%の恒温、恒温室内にて測定した。なお、角質層中の水分量は、電気伝導度と正の相関

関係を有しており、角質層中の水分量が多いほど、電気伝導度が高くなる。結果は、電気伝導度の平均値にて表2に示す。

【0023】

【表2】

サンプル	電気伝導度 (M s)
コントロール	29.4
試料塗布群	57.1**

【0024】表2に示した通り、試料塗布群は、リクリイチンを塗布していないコントロールと比較して、1%有意で高い角質層水分量を示しており、リクリイチンを塗布することにより、角質層の保湿機能が改善したことが示された。

【0025】さらに、角質層の遊離アミノ酸量を、上記角質層水分量を測定したヘアレスマウスを用いて測定した。具体的には、ヘアレスマウス試料塗布部位の角質層を、テープストリップ法にて  $2.0 \text{ cm}^2$  を3層採取し、トルエン抽出、乾燥後、 $0.3 \text{ mol/L}$  の過塩素酸を添加して遠心分離を行い、上清を採取する。等量の

【実施例1】 美容液

(1)1,3-ブチレングリコール	5.0 (重量%)
(2)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(3)モノイソステアリン酸ポリグリセリル	1.5
(4)香料	0.03
(5)ソルビトール(70重量%水溶液)	2.0
(6)ポリグリセリン	1.0
(7)ジグリセリン	3.0
(8)カルボキシビニルポリマー(2重量%水溶液)	40.0
(9)ポリオキシエチレン(50)硬化ヒマシ油	0.5
(10)ポリエチレングリコール(4000)	1.0
(11)精製水	36.8
(12)エタノール	3.0
(13)リクリイチン	0.07
(14)L-アルギニン(20重量%水溶液)	6.0

製法：(1)～(13)の成分を混合、均一化した後、(14)の成分を添加して混合均一化する。

【実施例2】 ローション剤

(1)エタノール	10.0 (重量%)
(2)ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油	1.0
(3)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(4)ジプロピレングリコール	5.0
(5)1,3-ブチレングリコール	10.0
(6)リクリイチン	0.02
(7)アルギン酸ナトリウム	0.5
(8)精製水	73.38

製法：(1)に(2)、(3)を添加して溶解し、アルコール相とする。一方、(8)に(4)～(7)を順次溶解して水相とする。水相にアルコール相を添加し、攪拌、混合す

【実施例3】 乳剤

(1)セタノール	1.0 (重量%)
----------	-----------

$0.3 \text{ mol/L}$  の水酸化ナトリウムを加えて中和し、凍結乾燥させたものをアミノ酸分析機(JLC-300型全自动アミノ酸分析装置)にて定量した。結果を表3に示す。なお、アミノ酸量の単位は、 $\text{nmol}/6 \text{ cm}^2$  である。

【0026】

【表3】

アミノ酸	コントロール	試料塗布群
セリン	582.1	841.2*
グリシン	274.3	415.2*
アルギニン	276.0	361.0*
バリン	116.1	160.6*
遊離アミノ酸量	1816.2	2654.6*

【0027】表3に示したとおり、リクリイチンを塗布することにより、コントロールと比較して有意なアミノ酸量の増加が認められていた。

【0028】さらに実施例により、本発明の特徴について詳細に説明する。

【0029】

【0030】

る。

【0031】

(2)ミツロウ	0.5
(3)ワセリン	2.0
(4)スクワラン	6.0
(5)ジメチルポリシロキサン	2.0
(6)ポリオキシエチレン(20)ソルビタン モノステアリン酸エステル	1.0
(7)グリセリンモノステアリン酸エステル	1.0
(8)グリセリン	4.0
(9)1,3-ブチレングリコール	4.0
(10)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(11)精製水	53.35
(12)キサンタンガム (1.0重量%水溶液)	20.0
(13)エタノール	5.0
(14)リクイリチン	0.05

製法：(1)～(7)の油相成分を混合し、加熱溶解して75℃とする。一方、(8)～(11)の水相成分を混合、溶解して75℃とする。これに前記油相を加えて予備乳化し

【実施例4】 水中油型クリーム剤

(1)ミツロウ	6.0 (重量%)
(2)セタノール	5.0
(3)還元ラノリン	8.0
(4)スクワラン	27.5
(5)グリセリン脂肪酸エステル	4.0
(6)親油型グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
(7)ポリオキシエチレン(20)ソルビタン モノラウリン酸エステル	5.0
(8)プロピレングリコール	5.0
(9)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(10)リクイリチン	0.03
(11)精製水	37.37

製法：(1)～(7)の油相成分を混合、溶解して75℃とする。一方、(8)～(11)の水相成分を混合、溶解して75℃に加熱する。次いで、この水相成分に前記油相成分

【実施例5】 ゲル剤

(1)ジプロピレングリコール	10.0 (重量%)
(2)アルギン酸ナトリウム	0.4
(3)カラギーナン	0.2
(4)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(5)リクイリチン	0.04
(6)精製水	89.26

製法：(1)～(6)の成分を均一に溶解する。

【実施例6】 水中油型乳剤型軟膏

(1)白色ワセリン	25.0 (重量%)
(2)ステアリルアルコール	25.0
(3)グリセリン	12.0
(4)ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
(5)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(6)精製水	26.68
(7)キサンタンガム (2重量%水溶液)	10.0
(8)リクイリチン	0.02

## (9) エタノール

製法：(1)～(4)の油相成分を混合、加熱して均一に溶解し、75°Cとする。一方、(5)～(7)の水相成分を混合、加熱して75°Cとする。この水相成分に前記油相成

0.2

分を攪拌しながら徐々に添加して乳化し、冷却した後、40°Cにて(8)及び(9)を添加、混合する。

## 【0035】

## [実施例7] 油中水型エモリエントクリーム

(1) 流動パラフィン	30.0 (重量%)
(2) マイクロクリスタリンワックス	2.0
(3) ワセリン	5.0
(4) ジグリセリンジオレイン酸エステル	5.0
(5) L-グルタミン酸ナトリウム	1.6
(6) L-セリン	0.4
(7) プロピレングリコール	3.0
(8) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(9) リクイリチン	0.05
(10) 精製水	51.75
(11) 香料	0.1
(12) ヒアルロン酸ナトリウム	1.0

製法：(5)、(6)を(10)の一部に溶解して50°Cとし、あらかじめ50°Cに加温した(4)に攪拌しながら徐々に添加する。これをあらかじめ混合し、70°Cに加熱溶解した(1)～(3)に均一に分散する。これに、(8)を(7)に溶解して(9)とともに(10)の残部に添加し、70°Cに

加熱したものを攪拌しながら加え、ホモミキサーにて乳化する。冷却後、40°Cにて(11)及び(12)を添加、混合する。

## 【0036】

## [実施例8] メイクアップベースクリーム

(1) ステアリン酸	12.0 (重量%)
(2) セタノール	2.0
(3) グリセリントリ2-エチルヘキサン酸エステル	2.5
(4) 自己乳化型グリセリンモノステアリン酸	2.0
(5) プロピレングリコール	10.0
(6) 水酸化カリウム	0.3
(7) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(8) キサンタンガム(1重量%水溶液)	68.49
(9) 酸化チタン	2.0
(10) ベンガラ	0.4
(11) 黄酸化鉄	0.1
(12) 香料	0.1
(13) リクイリチン	0.01

製法：(1)～(4)の油相成分を混合、溶解して75°Cとする。一方、(5)～(8)の水相成分を混合、加熱溶解し、これに(9)～(11)の顔料成分を添加してホモミキサーにて均一に分散して75°Cとする。次いで、この水相

成分に前記油相成分を添加してホモミキサーにて均一に乳化し、冷却後40°Cにて(12)、(13)を添加、混合する。

## 【0037】

## [実施例9] 乳液状ファンデーション

(1) ステアリン酸	2.0 (重量%)
(2) スクワラン	5.0
(3) ミリスチン酸オクチルドデシル	5.0
(4) セタノール	1.0
(5) デカグリセリンモノイソパルミチン酸エステル	9.0
(6) 1,3-ブチレンクリコール	6.0
(7) 水酸化カリウム	0.08
(8) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(9) リクイリチン	0.02

(10)精製水	51.05
(11)酸化チタン	9.0
(12)タルク	7.4
(13)ベンガラ	0.5
(14)黄酸化鉄	1.1
(15)黒酸化鉄	0.1
(16)香料	0.15
(17)ヒアルロン酸ナトリウム	2.5

製法：(1)～(5)の油相成分を混合、溶解して75℃とする。一方、(6)～(10)の水相成分を混合、加熱溶解し、これに(11)～(15)の顔料成分を添加してホモミキサーにて均一に分散して75℃とする。次いで、この水相

【実施例10】ハンドクリーム

(1)セタノール	4.0(重量%)
(2)ワセリン	2.0
(3)流動パラフィン	10.0
(4)グリセリンモノステアリン酸エステル	1.5
(5)ポリオキシエチレン(60)グリセリン イソステアリン酸エステル	2.5
(6)酢酸トコフェロール	0.25
(7)グリセリン	20.0
(8)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(9)リクイリチン	0.1
(10)キサンタンガム(1重量%水溶液)	59.55

製法：(1)～(6)の油相成分を混合、溶解して75℃とする。一方、(7)～(10)の水相成分を混合、加熱溶解して75℃とする。次いで、この水相成分に前記油相成分を添加してホモミキサーにて均一に乳化し、冷却する。

【0039】上記した本発明に係る実施例について使用試験を行い、角質層への効果を確認した。その際、実施例1のリクイリチンを精製水に代替した美容液を調製し、比較例1として同時に使用試験に供した。使用試験は、乾皮症、アトピー性皮膚炎、肌荒れ等の症状を呈している女性パネラー20名を1群とし、各群に実施例及び比較例のそれぞれをブラインドにて1日1回、1カ月間使用させて行った。

【0040】使用試験開始前及び終了後の皮膚の水分量、経皮水分蒸散量(TEWL)、弾性の状況を比較し、これらの改善状況について「改善」、「やや改善」、「変化無し」の3段階にて評価し、改善と評価されたパネラーの数が15名以上の場合を「○」、10～14名の場合を「△」、5～9名の場合を「△」、1～4名の場合を「×」として表4に示した。なお皮膚の水分量は、皮膚水分測定器(SKICON-200, IBS社製)を、TEWLは、テヴァメーター(TEWAME TER TM210, 日本代理店株式会社インテグラル)を、皮膚の弾性はキュートメーター(CUTOME TER SEM575, 日本代理店株式会社インテグラル)をそれぞれ用いて、室温23℃、湿度55%の恒温恒温室内にて測定した。

成分に前記油相成分を添加してホモミキサーにて均一に乳化し、冷却後40℃にて(16)、(17)を添加、混合する。

【0038】

(1)セタノール	4.0(重量%)
(2)ワセリン	2.0
(3)流動パラフィン	10.0
(4)グリセリンモノステアリン酸エステル	1.5
(5)ポリオキシエチレン(60)グリセリン イソステアリン酸エステル	2.5
(6)酢酸トコフェロール	0.25
(7)グリセリン	20.0
(8)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(9)リクイリチン	0.1
(10)キサンタンガム(1重量%水溶液)	59.55

【0041】

【表4】

試料	水分量	TEWL	弾性
比較例1	△	×	△
実施例1	○	○	○
実施例2	○	○	○
実施例3	○	○	○
実施例4	○	○	○
実施例5	○	○	○
実施例6	○	○	○
実施例7	○	○	○
実施例8	○	○	○
実施例9	○	○	○
実施例10	○	○	○

【0042】表4より明らかのように、本発明の実施例を使用することにより、水分量、TEWL、弾性に明らかな改善が認められ、角質層の保湿機能が改善され、角質層が柔軟になったことが示された。

【0043】なお実施例1～実施例10については、25℃で6カ月間保存した場合において状態の変化は全く認められず、男性パネラー30名による48時間の背部閉塞貼付試験においても、問題となる皮膚刺激性反応は認められなかった。

【0044】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明により、安全かつ容易にフィラグリン合成促進作用を発揮することができる物質を見いだし、これを有効成分として含有するフィラグリン合成促進剤、及びフィラグリン合成促進

(8) 003-146886 (P2003-146886A)

作用を通じて角質層の遊離アミノ酸量を増加することができ、角質層の保湿機能を本質的に改善することができ

る、角質層保湿機能改善剤、角質層柔軟化剤、角質層遊離アミノ酸増加剤を得ることが出来た。

---

フロントページの続き

(72)発明者 正木 仁  
兵庫県神戸市中央区港島中町6-13-1  
株式会社ノエビア神戸研究所内

F ターム(参考) 4C057 BB02 DD01 JJ55  
4C083 AA082 AB032 AB232 AB242  
AB432 AC012 AC022 AC072  
AC102 AC122 AC132 AC242  
AC422 AC432 AC442 AC482  
AC582 AD042 AD092 AD112  
AD152 AD302 AD332 AD352  
AD391 AD392 AD512 AD662  
CC03 CC04 CC05 DD41 EE12  
EE13  
4C086 AA01 AA02 EA07 MA04 MA17  
MA28 MA63 NA05 NA14 ZA89  
ZA91